

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication : 2 772 023

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national : 97 15734

⑤① Int Cl⁶ : C 07 C 33/32, C 07 C 33/042, 2/54, 2/38

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

⑫② Date de dépôt : 08.12.97.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 11.06.99 Bulletin 99/23.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : UNIVERSITE DE RENNES I Etablis-
sement public a caractere scientifique et culturel — FR.

⑦② Inventeur(s) : MORTIER JACQUES, VAULTIER
MICHEL et DOUIN JEAN MARC.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PATRICE VIDON.

⑤④ PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES ACETYLENIQUES VRAIS PAR REACTION DU
MONOACETYLURE DE LITHIUM AVEC UN REACTIF ELECTROPHILE.

⑤⑦ L'invention concerne un procédé de préparation d'un
composé acétylénique vrai par réaction du monoacétylure
de lithium avec un réactif électrophile, caractérisé en ce qu'il
est mené à une température réactionnelle comprise entre -
30°C et + 30 °C et en ce qu'il comprend les étapes consis-
tant à :

- saturer une solution de tétrahydrofurane (THF) en acé-
tylène ($HC \equiv CH$);
- ajouter progressivement une solution de n-butyllithium
(n-BuLi) à la solution de tétrahydrofurane saturée en acéty-
lène;
- resaturer en acétylène le mélange obtenu lors de l'éta-
pe précédente, en fin d'addition du n-butyllithium;
- ajouter progressivement ledit réactif électrophile (RX)
audit mélange resaturé en n-butyllithium de façon obtenir un
mélange réactionnel conduisant à la formation dudit compo-
sé acétylénique vrai.

FR 2 772 023 - A1



Procédé de préparation de composés acétyléniques vrais par réaction du monoacétylure de lithium avec un réactif électrophile.

L'invention concerne le domaine de la chimie organique.

Plus précisément, l'invention concerne un procédé pour l'obtention de composés acétyléniques vrais, c'est-à-dire de composés se présentant sous une forme dans laquelle la terminaison acétylénique n'est pas fonctionnalisée.

Le monoacétylure de lithium ($\text{HC}\equiv\text{CLi}$) est un réactif chimique de la première importance utilisé pour réagir avec les réactifs électrophiles et conduire à la formation de composés acétyléniques destinés à l'industrie. Il est ainsi notamment utilisé pour la préparation des alcools propargyliques, matières premières indispensables de la chimie des parfums.

Il est connu depuis longtemps que le monoacétylure de lithium est instable à 0 °C et se transforme en carbure de dilithium ($\text{LiC}\equiv\text{CLi}$) et en acétylène ($\text{HC}\equiv\text{CH}$) selon le schéma réactionnel suivant :



Les travaux de Beumel et al (J.org. Chem, 1963,28,2775) notamment font état de cette instabilité.

Pour remédier à cet inconvénient, il a été proposé dans l'état de la technique de complexer le monoacétylure du lithium de façon à le rendre stable et permettre la préparation de composés acétyléniques vrais par réaction de ce composé avec des composés électrophiles.

Il est ainsi connu de l'art antérieur d'utiliser dans ce but de l'ammoniac liquéfié. Toutefois, l'ammoniac liquéfié n'est pas compatible avec tous les réactifs électrophiles, ce qui réduit le nombre de composés pouvant être synthétisés par cette voie.

Beumel et al (J. Org Chem, 1963, 28, 2775) ont proposé de s'affranchir de l'utilisation d'ammoniac liquéfié en réalisant le complexe monoacétylure de lithium-éthylènediamine par réaction de la N-lithioéthylènediamine avec l'acétylène.

Suga et al (Can. J. Chem., 1968, 46,3041) ont par ailleurs proposé de préparer le

monoacétylure de lithium à partir de l'acétylène et de l'anion lithié du naphthalène dans le tétrahydrofurane (THF).

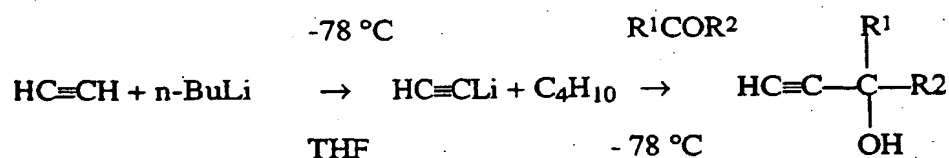
Kriz et al (Tetrahedron Lett., 1965, 6, 2881) ont par ailleurs proposé de préparer le monoacétylure de lithium à partir de l'acétylène et d'une solution de l'anion du diméthylsulfoxyde (DMSO) à température ambiante.

Toutefois, dans chacun de ces procédés de l'état de la technique, l'effet stabilisant des agents complexants utilisés entraîne une diminution importante de la réactivité du monoacétylure de lithium vis-à-vis des réactifs électrophiles, limitant ainsi considérablement la gamme de composés acétyléniques vrais synthétisables par ces voies.

En 1975, Midland a mis au point un procédé permettant la préparation du monoacétylure de lithium sous forme non complexée (voir J. Org. Chem., 1975, 40, 2250). Ce procédé consiste à ajouter du n- butyllithium (à raison de 1,1 équivalent molaire par rapport au nombre de moles de réactif électrophile) à une solution d'acétylène (à raison de 1,1 équivalent molaire par rapport au nombre de moles de réactif électrophile) dans le THF à -78 °C pour conduire à la formation d'un monoacétylure de lithium stable et soluble dans le THF.

La réaction du monacétylure formé avec divers composés carbonylés (R^1COR^2) à -78 °C donne les alcools propargyliques avec de bons rendements.

Le schéma réactionnel de ce procédé Midland est le suivant :



Toutefois ce procédé a l'inconvénient majeur de ne pouvoir être mis en oeuvre industriellement à une température économiquement intéressante. En effet, lorsque la solution de monoacétylure de lithium est réchauffée à 0 °C, il y a transformation rapide du monoacétylure de lithium en carbure de dilithium se présentant sous la forme d'un composé insoluble blanc. Lorsque le n-butyllithium est ajouté à 0 °C à la solution d'acétylène, le carbure de dilithium est directement formé et l'addition d'acétone conduit à

la formation du carbinol ($R^1 = R^2 = CH_3$) avec un rendement faible.

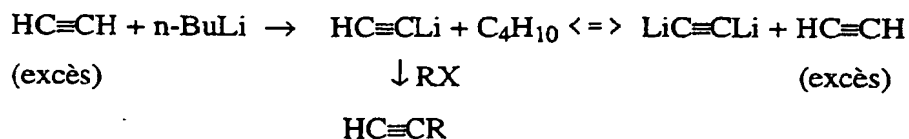
L'objectif de la présente invention est de proposer un procédé de préparation de composés acétyléniques vrais par réaction du monoacétylure de lithium avec un réactif électrophile ne présentant pas les inconvénients de l'état de la technique.

Un objectif de l'invention est ainsi de décrire un tel procédé qui permette l'obtention de bons rendements réactionnels et qui peut être mis en oeuvre à une température économiquement intéressante, c'est-à-dire entre environ -30° et environ $+30^\circ C$.

Ces objectifs sont atteints grâce à l'invention qui concerne un procédé de préparation d'un composé acétylénique vrai par réaction du monoacétylure de lithium avec un réactif électrophile, caractérisé en ce qu'il est mené à une température réactionnelle comprise entre $-30^\circ C$ et $+30^\circ C$ et en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

- saturer une solution de tétrahydrofurane (THF) en acétylène ($HC\equiv CH$);
- ajouter progressivement une solution de n-butyllithium (n-BuLi) à la solution de tétrahydrofurane saturée en acétylène ;
- resaturer en acétylène le mélange obtenu lors de l'étape précédente, en fin d'addition du n-butyllithium ;
- ajouter progressivement ledit réactif électrophile (RX) audit mélange resaturé en n-butyllithium de façon à obtenir un mélange réactionnel conduisant à la formation dudit composé acétylénique vrai.

Le schéma réactionnel du procédé selon l'invention est le suivant :



Un tel procédé met à profit l'observation nouvelle faite par les inventeurs de la présente invention selon laquelle la transformation du monoacétylure de lithium en

carbure de dilithium est une réaction réversible.

Dans le cadre du procédé selon l'invention, après addition du n-butyllithium à la solution de THF saturée en acétylène, le monoacétylure de lithium et le carbure de dilithium sont formés dans un rapport molaire voisin de 3 : 7. Les inventeurs ont constaté qu'en excès dans le milieu réactionnel, l'acétylène présente la propriété de pouvoir se recombinaison avec le carbure de dilithium pour redonner le monoacétylure de lithium. L'équilibre chimique est déplacé vers la formation de monoacétylure de lithium suite à la consommation de ce dernier par le réactif électrophile RX.

On notera que dans la technique Midland évoquée ci-dessus, mise en oeuvre à moins 78°C, l'acétylène n'est pas en excès dans le milieu et l'équilibre chimique ne peut pas être observé lorsque le milieu réactionnel est réchauffé à 0 °C. Seule une fraction du monoacétylure de lithium (environ 0,3 équivalent) peut réagir avec le composé carbonyle pour donner le composé acétylénique avec un rendement faible (ce rendement est par exemple seulement de 32 % lorsque le composé carbonyle est de l'acétone (CH_3COCH_3)).

Par rapport au procédé Midland, le procédé présente donc à la fois l'avantage de conduire à de meilleurs rendements en composés acétyléniques vrais et celui de pouvoir être mis en oeuvre à une température économiquement intéressante allant de -30°C à 30°C.

On notera que procédé selon l'invention est optimisé en utilisant une température réactionnelle d'environ 0°C.

Egalement selon une variante préférentielle de l'invention, ladite solution de n-butyllithium utilisée est ajoutée à raison de 1,1 à 2 équivalent(s) molaire(s) par rapport à la quantité ajoutée dudit réactif électrophile.

Avantageusement, ladite solution de n-butyllithium est constituée de n-butyllithium en solution dans un hydrocarbure ou un mélange d'hydrocarbures tels que par exemple les hexanes ou les pentanes. Cette solution présente préférentiellement une molarité de 1,6 M.

Selon une variante de l'invention, le procédé comprend aussi les étapes supplémentaires consistant à agiter le mélange réactionnel obtenu après l'addition dudit réactif électrophile, à stopper l'agitation et à ramener le milieu réactionnel à température

ambiante, à hydrolyser le milieu réactionnel et à extraire la phase organique contenant ledit composé acétylénique vrai. L'agitation du milieu réactionnel est effectuée préférentiellement pendant une durée d'au moins 15 mn.

5 Également préférentiellement, le tétrahydrofurane utilisé a été préalablement distillé sur sodium/benzophénone.

Le procédé selon l'invention pourra être utilisé avec tout réactif électrophile. Préférentiellement, ce réactif électrophile est choisi dans le groupe constitué par les aldéhydes, les cétones, les esters, les amides, les thioesters, les thioamides, les chloroformiates, les bromoformiates, les chloroboranes, les chlorures de phosphore, de 10 silicium ou d'étain, les halogénures d'alkyle, les triflates d'alkyle, les tosylates d'alkyle, les mésylates d'alkyle, les disulfures.

On notera que, dans le cadre du procédé selon l'invention, le réactif électrophile pourra être ajouté pur ou en solution dans un solvant adéquat, tel que par exemple le tétrahydrofurane.

15 L'invention, ainsi que les différents avantages qu'elle présente seront plus facilement compris grâce à la description qui va suivre d'un mode non limitatif de mise en oeuvre de celui-ci.

Selon ce mode de mise en oeuvre, le mode opératoire suivant a été utilisé.

20 Du THF préalablement distillé sur sodium/benzophénone a été introduit dans un ballon à trois tubulures sous atmosphère d'argon.

La solution, refroidie à 0 °C, a ensuite été saturée en acétylène puis le n-butyllithium en solution 1,6 M dans un mélange d'hexanes a été ajouté à celle-ci au goutte-à-goutte à raison de 1,1 équivalent molaire par rapport à la quantité de réactif électrophile à introduire, tout en maintenant la température interne à 0 °C.

25 La solution obtenue a été resaturée en acétylène puis le réactif électrophile (RX) en solution dans le THF a été ajouté au goutte-à-goutte à 0 °C.

L'agitation a été maintenue une heure puis le milieu réactionnel a été amené à température ambiante et hydrolysé.

30 La phase aqueuse a ensuite été saturée par du carbonate de potassium puis extraite trois fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été réunies puis séchées sur

sulfate de magnésium. L'échantillon destiné à la détermination du rendement brut de réaction par chromatographie en phase gazeuse et par RMN a alors été prélevé. L'éther a été évaporé et le résidu distillé à l'aide d'un four tubulaire de type Kugelrohr.

Ce mode opératoire a été utilisé avec différents réactifs électrophiles constitués par des aldéhydes et des cétones (produits commerciaux) distillés préalablement à leur utilisation.

Pour chaque aldéhyde ou cétone testée, le procédé décrit par Midland dans J. Org. Chem., 1975,40,2250, a également été mis en oeuvre afin de disposer de résultats comparatifs. Dans les deux procédés, le n-butyllithium a été mis en oeuvre à raison de 1,1 équivalent par rapport à la quantité de réactif électrophile introduite. Dans les deux techniques les rendements bruts en composés acétyléniques vrais ont été déterminés par les mêmes appareils par chromatographie en phase gazeuse et par RMN.

Ces résultats sont synthétisés dans le tableau suivant.

Réactif électrophile	Midland (-78°C) Rendement brut %	Invention (0°C) Rendement brut %
Acétone	94	99
Hexanal	98	99
2-Hexanone	92	95
Di-tert-butylcétone	66	80
Acétophénone	75	80
Benzaldéhyde	93	100
Cyclopentanone	94	97
Cyclohexanone	95	95
Cinnamaldéhyde	96	100
Chloro bis- diisopropylaminioborane	35	95

Les rendements bruts obtenus grâce à la présente invention, déterminés par chromatographie en phase gazeuse et par résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène,

sont, dans chacun des cas étudiés, supérieurs à ceux obtenus par Midland.

Avec un réactif électrophile faible tel que le chloro bis-diisopropylaminoborane, le rendement de la transformation est même très supérieur à celui obtenu dans les conditions de Midland (95 % au lieu de 35 %)/

5 Un test complémentaire du procédé selon l'invention a été effectué avec l'acétophénone en utilisant 2 équivalents de n-butyllithium au lieu de 1,1 équivalent. Ce test a conduit à l'obtention d'un rendement brut encore meilleur (95%).

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé acétylénique vrai par réaction du monoacétylure de lithium avec un réactif électrophile, caractérisé en ce qu'il est mené à une température réactionnelle comprise entre -30°C et $+30^{\circ}\text{C}$ et en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

- saturer une solution de tétrahydrofurane en acétylène ;
- ajouter progressivement une solution de n-butyllithium à la solution de tétrahydrofurane saturée en acétylène ;
- resaturer en acétylène le mélange obtenu lors de l'étape précédente, en fin d'addition du n-butyllithium ;
- ajouter progressivement ledit réactif électrophile audit mélange resaturé en n-butyllithium de façon obtenir un mélange réactionnel conduisant à la formation dudit composé acétylénique vrai.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que ladite température réactionnelle est d'environ 0°C .

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que ladite solution de n-butyllithium utilisée est ajoutée à raison de 1,1 à 2 équivalent(s) molaire(s) par rapport à la quantité ajoutée dudit réactif électrophile.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que ladite solution de n-butyllithium est constituée de n-butyllithium en solution dans un hydrocarbure ou un mélange d'hydrocarbures.

5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que ladite solution de n-butyllithium présente une molarité de 1,6 M.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes supplémentaires consistant à agiter le mélange réactionnel obtenu après l'addition dudit réactif électrophile, à stopper l'agitation et à ramener le milieu réactionnel à température ambiante, à hydrolyser le milieu réactionnel et à extraire la phase organique contenant ledit composé acétylénique vrai.

7. Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que ladite agitation du milieu réactionnel est effectué pendant une durée d'au moins 15 mn.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que le tétrahydrofurane utilisé a été préalablement distillé sur sodium/benzophénone.

5 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce que ledit réactif électrophile est choisi dans le groupe constitué par les aldéhydes, les cétones, les amides, les thioesters, les thioamides, les chloroformiates, les bromoformiates, les chloroboranes, les chlorures de phosphore, de silicium ou d'étain, les halogénures d'alkyle, les triflates d'alkyle, les tosylates d'alkyle, les mésylates d'alkyle, les disulfures.

10 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que ledit réactif électrophile est ajouté pur ou en solution.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 550427
FR 9715734

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US 4 055 562 A (CHRISTIANSEN ROBERT GEORGE) 25 octobre 1977 * colonne 3, ligne 4-10; exemples 4,5 *	1,4,9,10
A	EP 0 707 008 A (BASF AG) 17 avril 1996 * revendication 1; exemple 1 *	1,2,9,10
A	US 4 320 236 A (WIEDERKEHR HERMANN) 16 mars 1982 * revendication 1; exemples 1-5 *	1,2,9,10
A	US 4 526 720 A (VAN RHEENEN VERLAN H ET AL) 2 juillet 1985 * revendications 1,6; exemples 1,2 *	1,9,10
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 332 (C-455), 29 octobre 1987 & JP 62 116525 A (MITSUBISHI GAS CHEM CO INC), 28 mai 1987, * abrégé *	1,9,10
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 7927 Derwent Publications Ltd., London, GB: Class E19, AN 79-50602B XP002073101 & SU 623 850 A (AS ARMN ORG SYNTH) * abrégé *	1,9,10
A	M. MARK MIDLAND ET AL.: "Preparation and use of lithiul acetylide" ORGANIC SYNTHESSES, vol. 68, 1990, pages 14-24, XP002074835 * page 14 - page 18 *	1,9,10
-/-		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
18 août 1998		Rufet, J
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

EPO FORM 1503 03.02 (P4/C19)

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 550427
FR 9715734

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 11, 15 septembre 1975 Columbus, Ohio, US: abstract no. 96316v, MIDLAND M. MARK : "Preparation of monolithium acetylde in tetrahydrofuran." page 500; colonne 2; XP002074836 * abrégé *	1,9,10
D	& JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 40, no. 15, 1975, EASTON US, pages 2250-2252, -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
18 août 1998		Rufet, J
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1
EPO FORM 1503 03 82 (P04C13)